

DE10058108

Patent number: DE10058108
Publication date: 2002-06-06
Inventor: MICHAELSEN NICO (DE); KLUMPP MARTIN (DE);
SOLLBOEHMER OLAF (DE); KOESTER SABINE (DE)
Applicant: EVOTEC AG (DE)
Classification:
- **international:** **B01L3/00; B01L3/00;** (IPC1-7): B01L3/00; G01N1/28
- **european:** B01L3/00C2D4
Application number: DE20001058108 20001123
Priority number(s): DE20001058108 20001123

Also published as:

WO0241993 (A)

Report a data error he**Abstract of DE10058108**

A sample support, especially a titre plate, has recesses (26) in a receiving part (24). Very small samples with a volume of preferably, 0.2-5 μ l are contained in these recesses. The recesses (26) are closed with a cover (10). In order to minimise the evaporation of samples in a hollow space (38), the cover (10) preferably has a porous cover plate (12). Said porous cover plate (12) can be wetted with liquid.

Data supplied from the **esp@cenet** database - Worldwide



①9 BUNDESREPUBLIK
DEUTSCHLAND



DEUTSCHES
PATENT- UND
MARKENAMT

⑫ **Offenlegungsschrift**
⑩ **DE 100 58 108 A 1**

⑤ Int. Cl.⁷:
B 01 L 3/00
G 01 N 1/28

⑲ Aktenzeichen: 100 58 108.0
⑳ Anmeldetag: 23. 11. 2000
㉔ Offenlegungstag: 6. 6. 2002

⑦① Anmelder:
Evotec OAI AG, 22525 Hamburg, DE

⑦④ Vertreter:
Patentanwälte von Kreisler, Selting, Werner et col.,
50667 Köln

⑦② Erfinder:
Michael sen, Nico, 22305 Hamburg, DE; Klumpp,
Martin, 22457 Hamburg, DE; Solböhmer, Olaf,
22880 Wedel, DE; Köster, Sabine, 21079 Hamburg,
DE

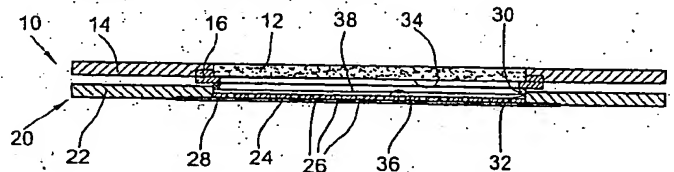
⑤⑥ Entgegenhaltungen:
DE 296 19 444 U1
US 59 08 776
US 56 81 492
US 55 87 321

Die folgenden Angaben sind den vom Anmelder eingereichten Unterlagen entnommen

Prüfungsantrag gem. § 44 PatG ist gestellt

⑤④ Probenträger, Deckel für Probenträger und Verfahren zur Untersuchungsvorbereitung

⑤⑦ Ein Probenträger, insbesondere eine Titerplatte weist Vertiefungen (26) in einem Aufnahmeteil (24) auf. In den Vertiefungen sind Kleinstproben mit einem Volumen von vorzugsweise 0,2-5 µl enthalten. Die Vertiefungen (26) sind mit einem Deckel (10) verschlossen. Zur Minimierung der Evaporation von Proben in einem Hohlraum (38) weist der Deckel (10) vorzugsweise eine poröse Abdeckplatte (12) auf. Die poröse Abdeckplatte (12) ist mit Flüssigkeit benetzbar.



DE 100 58 108 A 1

[0001] Die Erfindung betrifft einen Probenträger, insbesondere eine Titerplatte mit mehreren Vertiefungen, in die Kleinstproben eingebracht werden können. Ferner betrifft die Erfindung einen Deckel für Probenträger sowie ein Verfahren zur Untersuchungsvorbereitung. Bei den Kleinstproben handelt es sich insbesondere um Flüssigkeiten oder andere Proben mit einem Volumen von 0,01–50 µl, insbesondere 0,2–5 µl. Ebenso kann es sich bei den Proben um Zellkultivierung in dieser Größepordnung handeln, vorzugsweise im 1–5-µl-Maßstab.

[0002] Ferner kann es sich bei den Probenträgern um Chips handeln. Chips weisen als Ausnehmungen üblicherweise eine oder mehrere Kanäle, bei denen es sich beispielsweise um Kapillarkanäle und ggf. ein oder mehrere Flüssigkeitsreservoirs handeln kann, auf. Beispielsweise kann es sich um mikrofluidische Chips mit vorzugsweise zwei Reservoirs handeln, die über einen Kanal miteinander verbunden sind. Zwischen den beiden Reservoirs findet ein Fluidaustausch statt, der durch geeignete Ventile, Membranen, osmotische Barrieren und/oder Ionensperren geregelt werden kann. Mit derartigen Chips kann beispielsweise das Mischverhalten von Flüssigkeiten, z. B. unter Einfluss elektromagnetischer Kräfte untersucht werden. Ferner können mit derartigen Chips Probenbestandteile voneinander getrennt werden. Bekannte Chips sind aus Silizium, Glas, Kunststoff oder Keramik hergestellt.

[0003] Ferner kann es sich bei Probenträgern beispielsweise auch um planare Platten mit hydrophobem Raster handeln. Derartige Platten sind partiell mit einer hydrophoben Substanz beschichtet, so dass sich in diesen Bereichen Tropfchen aus Probenflüssigkeit bilden, die sodann untersucht werden können. Bei Probenträgern kann es sich ferner um sogenannte SBS-Mikrotiterplattenformate und um das sogenannte Terasaki-Format handeln.

[0004] Die Vertiefungen von Titerplatten können beispielsweise durch Ätz-Fräsverfahren oder durch Verwendung von Spritzgussverfahren sowie durch Laserbearbeitung hergestellt werden.

[0005] Bei der Untersuchung von Kleinstprobenmengen mittels Probenträgern besteht das Problem, dass beim Handhaben der Probenträger in Untersuchungsanlagen ein Teil der Proben verdunstet. Bei derartig kleinen Probenmengen führt auch bereits eine geringe Verdunstung zu einer kritischen Konzentrationsänderung der Kleinstprobe. Dies führt zu verfälschten und teilweise nicht mehr aussagekräftigen Untersuchungsergebnissen. Insbesondere bei der Zellkultivierung mit Hilfe von Inkubatoren reicht die vorhandene Feuchtigkeit nicht aus; um Probenflüssigkeiten im Kleinstmaßstab nachhaltig vor Verdunstung, d. h. bei längeren Inkubationszeiten, zu schützen.

[0006] Ferner besteht beim Handling von Probenträgern in Untersuchungsanlagen eine erhöhtes Sterilitätsproblem, wenn es sich um Kleinstproben handelt.

[0007] Durch das Vorsehen eines Deckels, durch den beispielsweise die Vertiefungen in einer Titerplatte dicht verschlossen werden, kann eine entsprechende Sterilität zwar sichergestellt und auch jegliche Verdunstung aus den Vertiefungen der Titerplatte unterbunden werden, es lassen sich aber nicht die gewünschten Kultivierungsbedingungen einstellen. So wird z. B. ein CO₂-Gehalt zwischen 5–7% zur optimalen Zellkultivierung (pH-Regulation des Zellkulturmediums) benötigt, der durch die herkömmlichen Anordnungen nicht eingestellt werden kann.

[0008] Aufgabe der Erfindung ist es, einen Probenträger, insbesondere eine Titerplatte, einen Deckel für einen Probenträger sowie ein Verfahren zur Untersuchungsvorbereitung,

insbesondere von chemischen und/oder biologischen Kleinstproben zu schaffen, bei der oder bei dem insbesondere eine Verdunstung von Proben im Wesentlichen vermieden wird und gleichzeitig optimale Kultivierungsbedingungen, d. h. ausreichende Sterilität und genaue Steuerung des Gasaustausches, insbesondere eine genaue Einstellung des CO₂-Gehaltes für Zellen in Probenträgern für Kleinstproben, erreicht werden.

[0009] Die Lösung der Aufgabe erfolgt erfindungsgemäß durch die Merkmale des Anspruchs 1, 14 oder 15.

[0010] Der Probenträger weist ein Aufnahmeteil zur Aufnahme von Kleinstproben auf. Wenn es sich bei dem Probenträger um eine Titerplatte handelt, werden die Kleinstproben in Vertiefungen der Titerplatte eingebracht. Handelt es sich bei dem Probenträger um einen Chip, so werden die Kleinstproben in Kanäle oder in Vertiefungen des Chips eingebracht. Entsprechend werden die Proben bei einem als planare Platte ausgebildeten Probenträger mit einem hydrophoben Raster auf das Raster aufgebracht, so dass sich Tropfen aus Probenmaterial bilden. Die Vertiefungen einer Titerplatte oder die Vertiefungen eines Chips weisen vorzugsweise ein Volumen von 0,01 bis 50 µl auf. Insbesondere beträgt das Volumen 0,2 bis 5 µl. Ferner weist der Probenträger einen Deckel auf, durch den das Aufnahmeteil derart verschlossen ist, dass zwischen einer Probenoberfläche und dem Deckel ein Hohlraum ausgebildet ist. Die Deckelunterseite weist somit einen Abstand zu der Probenoberfläche und im Allgemeinen auch zu der Oberseite des Aufnahmeteils auf.

[0011] Der Deckel ist erfindungsgemäß derart ausgebildet, dass eine gesättigte Atmosphäre in dem Hohlraum bei sich verändernden Umgebungsbedingungen im Wesentlichen erhalten bleibt. Der Deckel weist somit eine gewisse Dampfdurchlässigkeit und/oder Feuchtigkeitsaufnahme und/oder -abgabefähigkeit auf.

[0012] Vorzugsweise ist der Deckel derart ausgebildet, dass er zur Aufnahme und zur Abgabe von Flüssigkeit geeignet ist. Insbesondere bleibt die gesättigte Atmosphäre in dem Hohlraum bei sich ändernden Umgebungsbedingungen derart konstant, dass eine Abweichung von weniger als 5% von einem Sättigungsniveau stattfindet. Insbesondere ist diese Abweichung geringer als 2%.

[0013] Mit dem erfindungsgemäßen Probenträger können die Kultivierungsbedingungen für z. B. in Vertiefungen einer Titerplatte vorgesehene Zellen auch bei sich ändernden Außenbedingungen aufrecht erhalten werden.

[0014] Der Deckel des erfindungsgemäßen Probenträgers weist vorzugsweise eine poröse Abdeckplatte auf. Diese besteht bevorzugt aus Keramik oder Glas und dient als Flüssigkeitsspeicher. Die aus der vorzugsweise in der porösen Abdeckplatte gespeicherten Flüssigkeit entstehende Dampfphase schafft in dem Hohlraum zwischen Probenträger und Deckel eine gesättigte Atmosphäre, wodurch die Verdunstung von Probenflüssigkeit verhindert wird. Gleichzeitig ist ein Gasaustausch durch den porösen Deckel möglich, so dass z. B. für die Zellkultivierung die optimale CO₂-Konzentration in dem Hohlraum eingestellt werden kann. Der Gasaustausch erfolgt beispielsweise über nicht von Benetzungsfähigkeit verschlossene Poren, so dass das Gas durch die Poren hindurch nach außen gelangen kann. Zusätzlich oder anstatt dieses direkten Gasaustausches findet auch ein indirekter Gasaustausch statt, indem das Gas, insbesondere CO₂, in der Flüssigkeit gelöst wird und ggf. aus der Flüssigkeit in den Hohlraum ausgast.

[0015] Der Deckel ist erfindungsgemäß so ausgebildet, dass Flüssigkeit in Form von Dampf aus den Poren des Deckelmaterials entweichen kann. Wird z. B. der erfindungsgemäße Probenträger in einen Inkubator eingebracht und er-

höhten Temperaturen ausgesetzt, entweicht aus den flüssigkeitsgesättigten Poren innerhalb des Deckels Dampf und schafft eine entsprechend der Temperatur gesättigte Atmosphäre im Hohlraum zwischen Probenträger und Deckel. Wie vorstehend beschrieben, ist z. B. durch die nicht mit Flüssigkeit gefüllten Poren gleichzeitig ein Gasaustausch zwischen der Umgebung und dem Hohlraum zwischen Probenträger und Deckel möglich, so dass z. B. die optimale CO_2 -Konzentration in dem Hohlraum sehr gut eingestellt werden kann. Durch das poröse Deckelmaterial ist es weiterhin möglich, dass Kondensatbildung an der Deckelinnen-seite vermieden wird, da kondensierende Flüssigkeit ausreichend schnell in die Poren aufgenommen und somit ein Hin-untertropfen in einzelne Vertiefungen verhindert wird. Auf diesem Wege wird eine Verfälschung der Untersuchungen durch hinuntertropfende Flüssigkeit ausgeschlossen. Ferner ist durch einen derartigen Deckel die erforderliche Sterilität über einen langen Inkubationszeitraum gewahrt. Dies wird mit einem Deckel mit kleinen Porendurchmessern (vorzugsweise $0,2\text{--}0,5\text{ }\mu\text{m}$) erreicht, wodurch verhindert wird, dass Keime von außen eindringen können. Überraschenderweise ist auch bei größeren Porendurchmessern eine hinreichende Sterilität gegeben. Der Deckel ist weiterhin so ausgestaltet, dass von außen weiterhin keine Flüssigkeit nach innen dringen kann. Vorzugsweise weist der Deckel eine Form auf, die sehr gut in automatisierten Untersuchungssystemen verwendet werden kann.

[0016] Das Vorsehen einer porösen Abdeckplatte hat insbesondere den Vorteil, dass die Atmosphäre in dem Hohlraum zwischen Probenträger und Deckel durch die Wahl der Flüssigkeit, mit der die poröse Platte benetzt wird, eingestellt werden kann. Ziel ist es z. B., dass die sich aufgrund einer Temperaturerhöhung ergebende Dampfdruckänderung in dem Hohlraum zwischen Probenträger und Deckel im Wesentlichen durch Verdunstung der in der Abdeckplatte enthaltenen Flüssigkeit erreicht wird, um somit die Verdunstung der Proben zu verhindern. Erreicht wird dieses u. a. durch die wesentlich größere aktive Oberfläche der porösen Abdeckplatte im Vergleich zur Oberfläche des Probenträgers, so dass die Verdunstung sehr schnell an der Oberfläche der porösen Platte stattfindet und somit der Dampfdruck in dem Hohlraum in kurzer Zeit aufgebaut wird. So wird in der Regel eine Flüssigkeit gewählt, die denselben oder einen ähnlichen Dampfdruck wie die Probenflüssigkeit aufweist. Somit findet eine automatische Regulierung des Dampfdruckes in dem Hohlraum statt.

[0017] Dies hat zur Folge, dass nur ein geringer Anteil der Probenflüssigkeit zum Füllen des Hohlraums bis zum Erreichen des Sättigungsdampfdruckes verdunstet.

[0018] Bei langen Inkubationszeiten ist es möglich, durch wiederholtes Benetzen der Abdeckplatte die Sterilität innerhalb des Probenträgers über lange Zeit aufrecht zu erhalten. Da die Benetzung der Abdeckplatte von außen erfolgt, muss der Deckel des Probenträgers hierzu nicht abgenommen werden.

[0019] Gemäß einer weiteren bevorzugten Ausführungsform der Erfindung ist anstatt oder zusätzlich zur porösen Abdeckplatte eine poröse Folie vorgesehen. Durch die Porosität der Folie wird ebenfalls erreicht, dass die gesättigte Atmosphäre in dem Hohlraum zwischen Aufnahmeteil und Deckel bei sich verändernden Umgebungsbedingungen im Wesentlichen erhalten bleibt.

[0020] Sofern der Deckel anstatt der porösen Abdeckplatte eine poröse Folie aufweist, ist es möglich, mit geeigneten Pipetten o. dgl. durch die Folie hindurchzusteichen, um von dem Probenträger oder aus den Vertiefungen der Titerplatten Proben entnehmen oder diesen zuführen zu können. Als Folie kann hierbei eine Folie verwendet werden,

die sich automatisch wieder verschließt. Dies ist aufgrund der geringen Größe der hervorgerufenen Löcher möglich. Ferner können auch Folien verwendet werden, bei denen das Loch erhalten bleibt, da bei einer geringen Anzahl von Löchern die Abmessungen der Löcher so gering ist, dass keine nennenswerte Beeinträchtigung der Atmosphäre in dem Hohlraum zwischen Folie und Aufnahmeteil erfolgt.

[0021] Besonders bevorzugt ist das Vorsehen einer porösen Folie zusätzlich zu einer Abdeckplatte. Hierbei ist die Folie vorzugsweise zwischen der Abdeckplatte und dem Aufnahmeteil angeordnet. Hierdurch ist es möglich, durch geeignete Wahl der Porengröße der Folie die Sterilität innerhalb des Probenträgers zu gewährleisten oder anzupassen. Die Porengröße der Abdeckplatte kann sodann unabhängig von den Sterilitätsanforderungen gewählt werden. Als Abdeckplatte kann sodann beispielsweise ein textiles Material, ein Schwamm oder ein anderer zur Flüssigkeitsspeicherung geeigneter Stoff z. B. in Form poröser Flocken oder Kügelchen verwendet werden.

[0022] Weiterhin kann die Gasdurchlässigkeit des Deckels durch die verwendete Folie gesteuert werden.

[0023] Die Porendurchmesser der porösen Abdeckplatte und/oder der Folie sind vorzugsweise kleiner als $0,5\text{ }\mu\text{m}$, insbesondere kleiner als $0,2\text{ }\mu\text{m}$. Hierdurch kann die Sterilität innerhalb des Probenträgers sichergestellt werden. Überraschenderweise wird eine ausreichende Sterilität auch mit größeren Porendurchmessern erreicht.

[0024] Die Erfindung betrifft ferner einen Deckel für einen Probenträger, insbesondere eine Titerplatte. Der erfindungsgemäße Deckel weist vorzugsweise eine poröse Abdeckplatte auf, die zur Dampfdruckregulierung mit einer Flüssigkeit benetzbar ist. Der Deckel kann entsprechend den vorstehend beschriebenen bevorzugten Ausführungsformen des Probenträgers weitergebildet sein.

[0025] Ferner kann der Deckel zur Aufnahme von Elektroden dienen, die beispielsweise in einzelne Vertiefungen hineinreichen und die Wanderung von Probenbestandteilen in einem elektrischen Feld bewirken.

[0026] Vorzugsweise weist der Deckel Sensoren auf. Mit Hilfe der Sensoren kann beispielsweise der Feuchtigkeitsgehalt in dem Hohlraum zwischen dem Deckel und dem Aufnahmeteil bestimmt werden. Durch eine entsprechende an die Sensoren angeschlossene Steuerung kann beispielsweise bei einem zu niedrigen Feuchtigkeitsgehalt automatisch eine erneute Befeuchtung des Deckels erfolgen. Ferner ist es möglich, die Sensoren derart anzuordnen, dass der Feuchtigkeitsgehalt der Abdeckplatte selbst bestimmt werden kann. Es ist ebenso vorteilhaft, Sensoren zur Bestimmung von Substanz-Anteilen in dem Hohlraum vorzusehen. Mit derartigen Sensoren kann beispielsweise der CO_2 -Gehalt in dem Hohlraum bestimmt werden.

[0027] Ferner weist der Deckel vorzugsweise Griffprismen auf, so dass der Deckel automatisch von einem Greifarm gehandhabt werden kann. Die Griffprismen sowie die Abmessungen des Probenträgers entsprechen vorzugsweise den Abmessungen und der Lage der Griffprismen bei dem zusammen mit dem Deckel gehandhabten Probenträger. Es ist somit möglich, sowohl den Deckel als auch das Aufnahmeteil des Probenträgers mit demselben Greifarm zu handhaben.

[0028] Sofern es sich bei dem Probenträger um einen Chip handelt, handelt es sich vorzugsweise bei den in dem Chip vorgesehenen Kanälen um Mikro- oder Nannokanäle, deren Breite und Höhe im Bereich von $1\text{ }\mu\text{m}$ bis 1 mm liegt. Innerhalb der Kanäle können beispielsweise auch Elektroden angeordnet sein.

[0029] Der erfindungsgemäße Probenträger ist insbesondere zur Aufbewahrung von Reagenzien, zur Aufbewahrung

von Proben, wie Zellen oder anderen Probesubstanzen, zur Trennung von Flüssigkeit, beispielsweise mittels CE oder CEC, zur Manipulation der Proben, beispielsweise durch Elektroporation, Elektroporeation oder Hybridisierung u. dgl. verwendet werden.

[0030] Es ist ferner möglich, dass der Probenträger eine durchsichtige Glasplatte o. dgl. enthält, so dass die Proben mittels Fluoreszenz-Korrelations-Spektroskopie, insbesondere unter Verwendung von konfokalen Optiken eingesetzt werden kann. Insbesondere kann bei derartigen Probenträgern auch eine optische Pinzette zum Halten von Partikeln eingesetzt werden.

[0031] Die Erfindung umfasst ferner ein Verfahren zur Untersuchungsvorbereitung von chemischen und/oder biologischen Kleinstproben. Hierbei werden Kleinstproben mit einem Volumen von vorzugsweise 0,2–5 µl in Vertiefungen des Probenträgers, insbesondere in Vertiefungen der Titerplatte eingebracht. Anschließend wird der Probenträger mit einem Deckel, der vorzugsweise eine poröse Abdeckplatte aufweist, verschlossen. Die poröse Abdeckplatte kann wie vorstehend beschrieben vorteilhaft weitergebildet sein. Anschließend wird erfindungsgemäß die poröse Abdeckplatte mit einer Flüssigkeit benetzt. Hierdurch wird eine Dampfdruckregulierung in dem zwischen der Probenoberseite und dem Deckel ausgebildeten Hohlraum erreicht. Das erfindungsgemäße Verfahren weist die vorstehend beschriebenen Vorteile hinsichtlich der Verwendung eines Deckels mit poröser Abdeckplatte auf.

[0032] Vorzugsweise wird der Deckel vor dem Verschließen des Probenträgers sterilisiert. Hierdurch ist vermieden, dass Keime beim Verschließen des Probenträgers in die Proben gelangen.

[0033] Vorzugsweise wird als Flüssigkeit ein PBS-Puffer mit mindestens 0,7% Natriumchlorid verwendet. Vorzugsweise wird eine Pufferlösung verwendet, die im Wesentlichen denselben Dampfdruck aufweist, wie die in den Vertiefungen enthaltenen Proben. Es ist ferner vorteilhaft, eine Flüssigkeit mit einem pH-Wert von 7–8, insbesondere von 7,5, zu verwenden.

[0034] Nachfolgend wird die Erfindung anhand einer bevorzugten Ausführungsform, unter Bezugnahme auf die anliegenden Zeichnungen näher erläutert.

[0035] Es zeigen:

[0036] Fig. 1 eine schematische Draufsicht auf einen erfindungsgemäßen Probenträger mit Deckel und

[0037] Fig. 2 einen Schnitt entlang der Linie II-II in Fig. 1.

[0038] Der in Fig. 1 sichtbare Deckel 10 weist eine poröse Abdeckplatte 12 auf, die von einem Halteteil 14 getragen ist. Bei der dargestellten Ausführungsform handelt es sich um ein rahmenförmiges Halteteil 14, das die Abdeckplatte 12 vollständig umgibt. Zur Fixierung der Abdeckplatte 12 in dem Halteteil 14 kann die Abdeckplatte 12 in das Halteteil 14 eingeklebt sein. Um die Lage genau zu definieren, sind in das Halteteil 14 Auflagen 16 (Fig. 2) eingebracht.

[0039] Die Auflagen 16 sind im Querschnitt L-förmig und ragen von dem rahmenförmigen Halteteil 14 nach innen, so dass die Abdeckplatte 12 von oben in den Deckel 10 eingelegt werden kann und auf den Auflagen 16 liegt. Die Auflagen 16 sind vorzugsweise ebenfalls rahnenförmig, so dass sie vollständig entlang der inneren Kante 18 des Halteteils 14 verlaufen. Es können jedoch auch einzelne Auflagen 16 am inneren Umfang 18 des Rahmens verteilt angeordnet sein.

[0040] Ein Probenträger 20 (Fig. 2) weist ein rahnenförmiges Halteteil 22 mit einer rechteckigen Öffnung auf. In dieser ist ein Aufnahmeteil 24 mit Vertiefungen 26 angeordnet. In den Vertiefungen 26 sind die Proben untergebracht.

Das Aufnahmeteil 24 besteht beispielsweise aus Plastik und weist als Vertiefungen 26 Durchgangsöffnungen auf. Diese sind auf der Unterseite, vorzugsweise mit einer Glasplatte 28, verschlossen.

[0041] Um den Deckel 10 lagegenau auf dem Probenträger 20 fixieren zu können, weist der Deckel 10 an der Abdeckplatte 12, oder dem Halteteil 14 eine in Richtung des Aufnahmeteils 24 weisende Dichtlippe 30 auf. Im dargestellten Ausführungsbeispiel ist die Dichtlippe 30 über die Auflage 16 mit dem Halteteil 14 verbunden. Es handelt sich im dargestellten Ausführungsbeispiel um eine bevorzugte Ausführungsform in der die Dichtlippe vollständig entlang des inneren Umfangs 32 des Probenträgers 20 verläuft. Die Dichtlippe 30 ist somit entsprechend der Öffnung in dem rahnenförmigen Halteteil 22 rechteckig.

[0042] Zwischen einer Unterseite 34 der Abdeckplatte 12 und einer Oberseite 36 des Aufnahmeteils 24 ist ein Hohlraum 38 ausgebildet. In dem Hohlraum 38 bildet sich auf Grund sehr geringer Verdunstung von Flüssigkeit aus den Vertiefungen 26 sowie aufgrund der hauptsächlich Verdunstung der in der porösen Abdeckplatte 12 vorgesehenen Flüssigkeit ein Dampfdruck.

[0043] Der untere Teil des Hohlraums 38 bildet eine Ausnehmung in dem Probenträger 20. In diese Ausnehmung greift die Dichtlippe 30 zur Lagefixierung ein.

Patentansprüche

1. Probenträger, insbesondere Titerplatte, mit einem Aufnahmeteil (24) zur Aufnahme von Kleinstproben und einem das Aufnahmeteil (24) derart verschließenden Deckel (10), dass zwischen einer Probenoberfläche und dem Deckel (10) ein Hohlraum (38) ausgebildet ist, wobei der Deckel (10) derart ausgebildet ist, dass eine gesättigte Atmosphäre in dem Hohlraum (38) bei sich verändernden Umgebungsbedingungen im Wesentlichen erhalten bleibt.
2. Probenträger nach Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, dass der Deckel zum Beibehalten der gesättigten Atmosphäre in dem Hohlraum (38) zur Aufnahme und Abgabe von Flüssigkeit geeignet ist.
3. Probenträger nach Anspruch 1 oder 2, dadurch gekennzeichnet, dass bei sich ändernden Umgebungsbedingungen die gesättigte Atmosphäre um weniger als 5%, insbesondere um weniger als 2% von einem maximalen Sättigungsniveau abweicht.
4. Probenträger nach einem der Ansprüche 1–3, dadurch gekennzeichnet, dass der Deckel (10) eine vorzugsweise mit einer Flüssigkeit benetzbare poröse Abdeckplatte (12) aufweist.
5. Probenträger nach einem der Ansprüche 1–3, dadurch gekennzeichnet, dass der Deckel (10) eine poröse Folie aufweist.
6. Probenträger nach Anspruch 5, dadurch gekennzeichnet, dass die poröse Folie parallel zur Abdeckplatte (12), vorzugsweise zwischen der Abdeckplatte (12) und dem Aufnahmeteil (24), angeordnet ist.
7. Probenträger nach einem der Ansprüche 4–6, dadurch gekennzeichnet, dass die poröse Abdeckplatte (12) und/oder die Folie von einem die Abdeckplatte (12) rahnenförmig umgebenden Halteteil (14) getragen ist.
8. Probenträger nach einem der Ansprüche 1–7, dadurch gekennzeichnet, dass an dem Deckel (10) und/oder dem Halteteil (14) eine in Richtung des Aufnahmeteils (24) weisende Dichtlippe (30) vorgesehen ist.
9. Probenträger nach Anspruch 8, dadurch gekennzeichnet,

zeichnet, dass die Dichtlippe (30) in sich geschlossen ist und vorzugsweise entlang des Randes (32) des Aufnahmeteils (24) verläuft.

10. Probenträger nach Anspruch 8 oder 9, dadurch gekennzeichnet, dass das Aufnahmeteil (24) von einem erhöhten Rahmen (22) umgeben ist, so dass eine Ausnehmung ausgebildet ist, in die die Dichtlippe (30) zur Lagefixierung eingreift. 5

11. Probenträger nach einem der Ansprüche 4–10, dadurch gekennzeichnet, dass die Poren der porösen Abdeckplatte (12) und/oder der Folie einen mittleren Porendurchmesser von weniger als 0,5 µm, insbesondere von weniger als 0,2 µm aufweisen. 10

12. Probenträger nach einem der Ansprüche 4–11, dadurch gekennzeichnet, dass die Abdeckplatte (12) aus Keramik oder Glas besteht. 15

13. Probenträger nach einem der Ansprüche 1–12, dadurch gekennzeichnet, dass der Deckel (10) einen Sensor, insbesondere zur Bestimmung des Feuchtigkeitsgehalts und/oder von Substanz-Anteilen in dem Hohlraum (38), aufweist. 20

14. Deckel für einen Probenträger, insbesondere eine Titerplatte, gekennzeichnet durch eine poröse Abdeckplatte (12), die zur Dampfdruckregulierung mit einer Flüssigkeit benetzbar ist. 25

15. Verfahren zur Untersuchungsvorbereitung von chemischen und/oder biologischen Kleinstproben mit den Schritten:

Zuführen der Kleinstproben zu einem Probenträger, insbesondere Einbringen der Kleinstproben in Vertiefungen (26) einer Titerplatte, 30

Verschließen des Probenträgers mit einem Deckel (10), wobei der Deckel (10) derart ausgebildet ist, dass eine gesättigte Atmosphäre in einem zwischen dem Deckel und einer Probenoberfläche ausgebildeten Hohlraum bei sich ändernden Umgebungsbedingungen im Wesentlichen erhalten bleibt. 35

16. Verfahren nach Anspruch 15, bei welchem der, vorzugsweise eine poröse Abdeckplatte (12) aufweisende Deckel (10) mit einer Flüssigkeit zur Atmosphärenregulierung benetzt wird. 40

17. Verfahren nach Anspruch 15 oder 16, bei welchem der Deckel (10) vor dem Verschließen des Probenträgers sterilisiert wird.

18. Verfahren nach Anspruch 15 oder 16, dadurch gekennzeichnet, dass als Flüssigkeit ein PBS-Puffer mit mindestens 0,7% Natriumchlorid verwendet wird. 45

19. Verfahren nach einem der Ansprüche 15–18, dadurch gekennzeichnet, dass eine Flüssigkeit mit einem pH-Wert von 7–8, insbesondere von 7,5 verwendet wird. 50

20. Verfahren nach einem der Ansprüche 15–19, bei welchem vor oder nach dem Einbringen der Probe eine Reagenz- oder eine Nährstofflösung in die Vertiefungen (26) eingebracht wird. 55

Hierzu 1 Seite(n) Zeichnungen

60

65

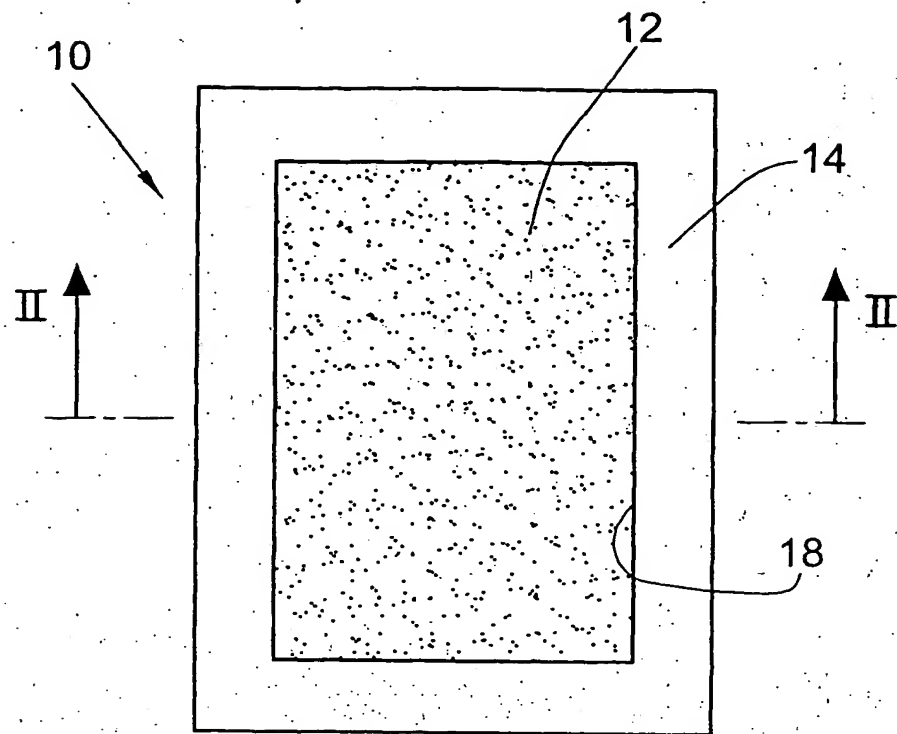


FIG.1

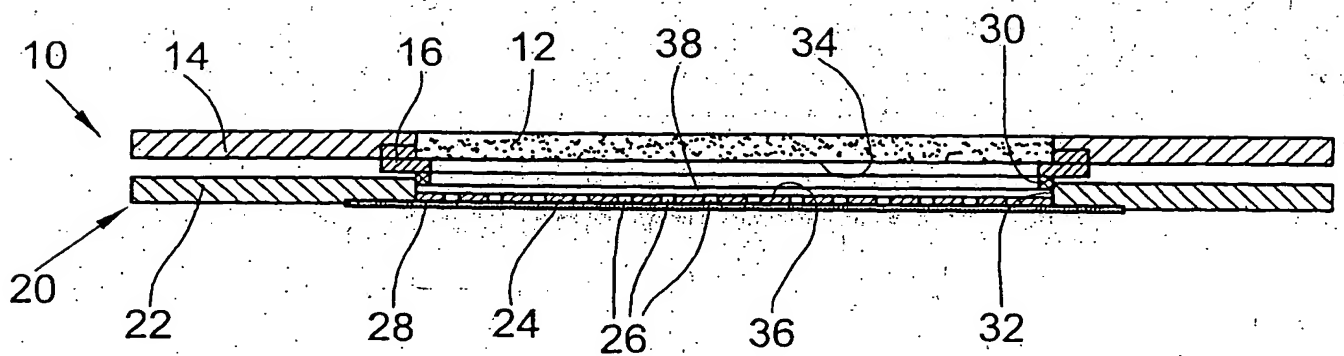


FIG.2